



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf **CME.SpringerMedizin.de**

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Die Schweizerische Gesellschaft für Ophthalmologie vergibt 1 Credit für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Ophthalmologe*.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

D. Jaehne¹ · S. E. Coupland²

¹ Institut für Gewebediagnostik Pathologie MVZ, HELIOS Klinik Emil von Behring, Berlin, Deutschland

² Liverpool Ocular Oncology Research Group, Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, Großbritannien

Primäre vitreoretinale Lymphome

Zusammenfassung

Das primäre vitreoretinale Lymphom (PVRL) ist das häufigste intraokuläre Lymphom. Es ist ein hochmalignes B-Zell-Lymphom, das in der Retina entsteht. Es infiltriert häufig das zentrale Nervensystem (ZNS) und hat daher eine schlechte Prognose. Das PVRL muss vom niedrigmalignen B-Zell-Lymphom der Aderhaut abgegrenzt werden. Letzteres zeigt keine Infiltration des ZNS und hat eine gute Prognose. Da das PVRL sehr selten vorkommt, gibt es wenige Fakten über die wahre Inzidenz, die geografischen oder ethnischen Variationen und die zugrunde liegenden Risikofaktoren außer der immunsupprimierten Assoziation mit HIV und Epstein-Barr-Virus. Die Therapie der PVRL ist innerhalb der verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich und hängt vom Nachweis oder auch dem Ausschluss einer begleitenden ZNS-Infiltration ab. Weitere Studien und Forschungsprojekte in diesem Gebiet sind nötig, um die PVRL im Frühstadium zu diagnostizieren und neue zielgerichtete, personalisierte Therapien zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Intraokuläres Lymphom · Masquerade-Syndrom · Diagnostik · Molekularpathologie · Next-Generation-Sequenzierung

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, dass die intraokulären Lymphome in 2 Gruppen unterteilt werden, die sich nach der Lokalisation der Entstehung richten,
- ist Ihnen bekannt, dass die Mehrzahl der vitreoretinalen Lymphome als diffuse großzellige B-Zell-Lymphome klassifiziert wird (DLBCL) und es Hinweise gibt, dass sie dem Activated B-cell(ABC)-Subtyp der DLBCL zuzuordnen sind,
- kennen Sie die verschiedenen, aber auch typischen klinischen Symptome und klinischen Manifestationen der vitreoretinalen Lymphome in der Bildgebung,
- ist Ihnen geläufig, welche Laboruntersuchungen nötig sind, um ein B-Zell-Lymphom im Glaskörper oder dem subretinalen Raum nachzuweisen, und wie diese Proben in das Labor versandt werden müssen,
- können Sie die geeignete Therapie einleiten, um diese seltene Erkrankung zu behandeln.

Einleitung

Die intraokulären Lymphome entstehen an verschiedenen **Lokalisationen** innerhalb des Auges.

Sie werden grundsätzlich in 2 Gruppen unterteilt:

- diejenigen, die im Glaskörper und in der Netzhaut entstehen, und
- diejenigen, die in der Uvea (d. h. Iris, Ziliarkörper und Aderhaut) auftreten [1].

Während die Lymphome, die im Glaskörper und/oder der Retina entstehen, in der Regel primäre Tumoren darstellen, die häufig mit einer Dissemination in das zentrale Nervensystem (ZNS) einhergehen, werden die uvealen Lymphome weiter unterteilt in diejenigen, die primär im Auge entstehen, und diejenigen, die eine sekundäre Manifestation eines systemischen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) darstellen [1, 2]. Dieser Beitrag handelt ausschließlich von den primären vitreoretinalen Lymphomen (PVRL) – d. h. von den Lymphomen, die zur ersten Gruppe gehören. Für die primären und sekundären NHL der Uvea wird auf andere Übersichtsarbeiten verwiesen [1, 3, 4, 5]. Das PVRL ist eine seltene Erkrankung, gleichzeitig ist es jedoch das häufigste intraokuläre Lymphom mit einer geschätzten Inzidenz von 0,46 pro 100.000 Personen pro Jahr [5, 6]. Die wahre Inzidenz des PVRL ist allerdings unbekannt, da bislang kein zentrales Register

Primary vitreoretinal lymphoma

Abstract

Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is the most common intraocular lymphoma. It is a high grade malignant B-cell lymphoma, which is thought to arise in the retina. It often infiltrates the central nervous system (CNS) and is therefore associated with a poor prognosis. The PVRL must be differentiated from other forms of intraocular lymphoma, such as the low-grade B-cell lymphoma that rarely arises in the choroid. The choroidal lymphomas do not spread to the brain, they can be treated with low-dose external beam radiotherapy and the patients have a good prognosis. Since PVRL is a relatively rare tumor, there is little information with respect to its true incidence, to any geographical or ethnic variability and to the main risk factors apart from an association with immunosuppression, as a result of HIV or Epstein-Barr virus infections. The treatment of PVRL is very variable between oncology centres and is also dependent on the unilaterality or bilaterality of disease and whether there is any concomitant CNS involvement. Further studies and research projects in this field are necessary in order to diagnose PVRL at an early stage and to develop new targeted individualized treatment.

Keywords

Intraocular lymphoma · Masquerade syndrome · Diagnostics · Molecular pathology · Next generation sequencing

für diese seltene Erkrankung besteht. Das PVRL ist ein aggressives hochmalignes NHL mit enger Beziehung zu dem primären ZNS-Lymphom (PZNSL). Die meisten PVRL sind gemäß der WHO-Lymphom-Klassifikation [7] diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL). Nur selten wurde in Ausnahmefällen ein primäres vitreoretinales T-Zell-Lymphom beschrieben [8]. Derzeit hat das PVRL eine schlechte Prognose. Dies hängt mit der verzögerten Diagnostik („Masquerade-Syndrom“) und dem Fehlen von effektiven Therapien zusammen [9]. Das klinische und pathologische Bild der PVRL und ein kurzer Überblick über die aktuelle PVRL-Therapie werden in diesem Beitrag beschrieben.

Klinische Merkmale, Befunde und Diagnose der primären vitreoretinalen Lymphome

Das PVRL tritt meist bei Patienten über 50 Jahren auf mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren und keiner Geschlechtspräferenz [2, 10]. Sehr selten wird jedoch auch bei jüngeren Patienten ein PVRL diagnostiziert. Dabei handelt es sich meist um Patienten, die eine immun-kompromittierende Therapie erhalten haben oder mit HIV infiziert sind. Unerklärlicherweise steigt die Inzidenz des PVRL auch bei Patienten ohne Hinweise auf eine **Immunsuppression**. Außer den sehr wichtigen Risikofaktoren eines positiven HIV- oder Epstein-Barr-Virus-Status sind bislang keine anderen Risikofaktoren bekannt. Systematische Untersuchungen, die mögliche geografische oder ethnische Variationen der PVRL belegen, wurden bislang aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht durchgeführt. Die Autoren zielen darauf ab, dies in Zukunft mit der Gründung von internationalen multizentrischen PVRL-Datenregistern zu realisieren.

Typischerweise entwickelt sich ein PVRL sehr rasch, wird jedoch meist verzögert diagnostiziert [2, 5, 9]. Die mittlere Dauer der PVRL-Symptome vor Diagnosestellung beträgt 6 Monate, aber in manchen Fällen treten bereits 2 bis 3 Jahre vor Diagnosestellung die Symptome auf. In Studien wird über eine breite Palette von nichtspezifischen Symptomen der PVRL-Patienten berichtet einschließlich verschwommenem Sehen in 40–50 % der Fälle, einem reduzierten Visus in 25–30 % und Glaskörpertrübungen in 20–25 % [1, 2].

Da die klinische Symptomatik der PVRL signifikant zwischen den Patienten variieren und zusätzlich eine Reihe anderer okulärer Erkrankungen vortäuschen kann, wird das PVRL auch oft als „**Masquerade-Syndrom**“ bezeichnet (■ Abb. 1, 2 und 3; ■ Tab. 1). Die Symptome sind bilateral bei etwa 60–90 % der Patienten, häufig jedoch asymmetrisch bei Erkrankungsbeginn infolge der ungleichen Verteilung und Infiltrationsdichte der Erkrankung [1, 2]. Die lymphatischen Infiltrate können zunächst im perivaskulären Bereich der Retina auftreten und werden oft fundoskopisch als sog. perivaskuläres „**sheathing**“ und somit als eine Vaskulitis interpretiert (■ Abb. 1).

Es können sich multiple lehmfarbene Infiltrate mit der Zeit entwickeln, die dem sog. **White-dot-Syndrom** und/oder Drusen ähneln. Diese können als ausgestanzte oder atrophe retinale Pigmentepithelläsion imponieren (■ Abb. 2). Im Verlauf der Erkrankung können die lymphatischen Infiltrate fusionieren und zunehmen, sodass die gesamte Dicke der Retina infiltriert ist und das betroffene Areal als opak erscheint (■ Abb. 3).

Die Tumorzellen können das retinale Pigmentepithel durchwandern und so zu großen Ansammlungen an der Innenseite der Bruch-Membran unter dem retinalen Pigmentepithel (dem sog. „subretinalen Raum“) führen. Die Bruch-Membran scheint jedoch für die Lymphomzellen eine Schranke zu bilden, da das PVRL selten die Aderhaut infiltriert. Die Lymphomzellen, die nahe der Choriokapillaris und der retinalen Gefäße liegen, scheinen zu überleben, während die von Kapillaren entfernt positionierten Tumorzellen in der Regel der Apoptose oder der Nekrose anheimfallen.

Die PVRL-Aggregate in der Nähe der Makula können einer disciformen Narbe ähneln. Die Infiltration des N. opticus verursacht eine Schwellung und muss von dem durch intrakranielle Hypertension ausgelösten Papillenödem unterschieden werden [11].

Die **Fluoreszenzangiographie** ergibt vielfältige Erscheinungsbilder, wie z. B. die oben erwähnten subretinalen Infiltrate, Netzhautpigmentepithelfensterdefekte (diese führen zu dem sog. „**Leopardenmuster**“) (■ Abb. 1 und 2) und diffuse retinale Pigmentepithelverteilung. Selten imponieren die Infiltrate wie eine vaskuläre Gefäßläsion und/oder ein Makulaödem [12].

PVRL-Zellen können bis in den Glaskörper vordringen und dort sichtbare Aggregate innerhalb eines trüben Glaskörpers verursachen und so die Fundoskopie erschweren. Die Lymphomzellen

Typischerweise entwickelt sich ein PVRL sehr rasch, wird jedoch meist verzögert diagnostiziert

Die Bruch-Membran scheint für die Lymphomzellen eine Schranke zu bilden, da das PVRL selten die Aderhaut infiltriert

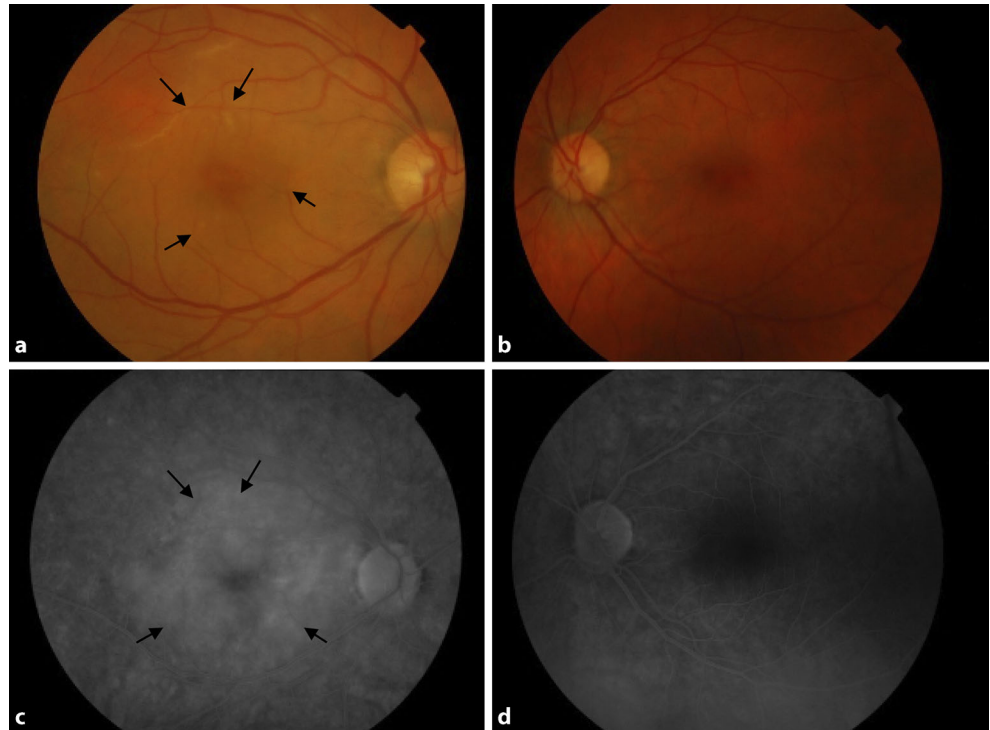


Abb. 1 ▲ a, b Fundoskopie linkes und rechtes Auge: 38-jährige Frau mit punktförmigen creme-gelblich farbenen Ablagerungen und vaskulärem „sheathing“ (Pfeile) in der Retina, betont rechts. **c, d** Fluoreszenzangiographie derselben Patientin: Nachweis von konfluierenden subretinalen Ablagerungen und fokale perivaskuläre Infiltrate, die wie eine Vaskulitis imponieren. (Abbildungen mit freundl. Genehmigung von Dr. Stephen Guest, Retinal Consultant, Hamilton, New Zealand)

können innerhalb des Glaskörpers die Linse umringen und in die Vorderkammer eindringen, wo sie als Entzündung imponieren und keratitische Präzipitate und ein Flackern in der Spaltlampenuntersuchung verursachen [13]. Ebenso können eine Heterochromie der Iris durch die Lymphomaggregate und ein sekundärer Winkelblock (Glaukom) durch Infiltration des trabekulären Maschenwerkes verursacht werden [1, 2].

Als weitere sog. **sekundäre Effekte** werden beispielsweise die retinale Vaskulopathie mit konsekutiven Exsudationen, Makulaödem und seröse Netzhautablösung beschrieben. Ferner können irreguläre retinale Infarkte und Hämorrhagien bei vaskulärer Okklusion auftreten (Abb. 2), die wiederum wie eine akute retinale Nekrose und verschiedene Formen der Retinitis imponieren können [14, 15]. Die Irisneovaskularisation kann zu einem sekundären Glaukom, zu einem schmerzfreien roten Auge und zu einem Hyphäma führen. Diese Veränderungen können als Uveitis und neovaskuläres Glaukom fehldiagnostiziert werden. Daher wird das PVRL als Chamäleon unter der Vielzahl der anderen Erkrankungen bezeichnet und sollte grundsätzlich differenzialdiagnostisch bei den oben genannten Symptomen erwogen werden [1].

Primäres vitreoretinales Lymphom und gleichzeitig auftretendes Lymphom des zentralen Nervensystems

Lymphatische Infiltrate des ZNS können simultan, vor oder nach dem PVRL auftreten. ZNS-Lymphome können sowohl fokale als auch diffus vorkommen. Die meisten ZNS-Lymphome treten in den Frontallappen auf und verursachen typischerweise eine Verhaltensänderung. Andere fokale neurologische Symptome sind beispielsweise eine Hemiparese in 40–50 % der Fälle und zerebelläre Symptome (einschließlich Ataxie) in 15–40 % der Fälle. Eine diffuse leptomeningeale Infiltration wird gewöhnlich bei den primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) beobachtet. Diese gehen mit einer Vielfalt von sensorischen und motorischen Störungen einher. Die Infiltration von Liquor wird während des diagnostischen „Stagings“ bei lediglich 10–15 % der Fälle beschrieben [9,

Das PVRL wird als Chamäleon unter der Vielzahl der anderen Erkrankungen bezeichnet

Die meisten ZNS-Lymphome treten in den Frontallappen auf und verursachen eine Verhaltensänderung

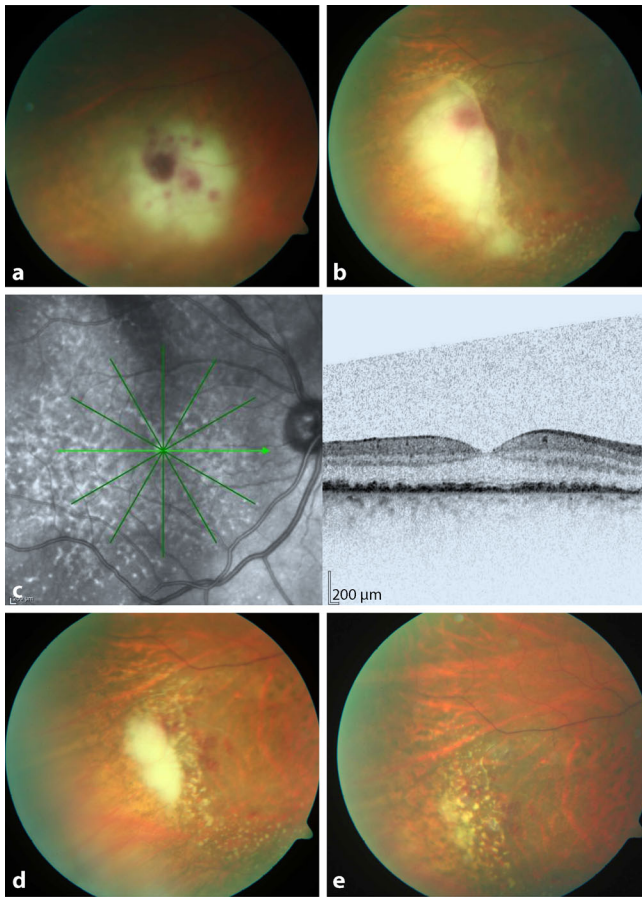


Abb. 2 ◀ **a** Fundoskopie des rechten Auges eines 50-jährigen Patienten: Glaskörpertrübung und cremig gelbe subretinale Ablagerungen mit assoziierten punktförmigen Hämorrhagien. **b** Schnelle Größenprogression der Läsion nach 1 Monat. **c** Fluoreszeinangiographie der Retina: Typisches Leopardenfellmuster mit assoziiertem OCT(optische Kohärenztomographie)-Bild und Darstellung der subretinalen Ablagerung/Raumforderung. **d** Fundoskopie desselben Auges 1 Woche nach intravitrealer Methotrexat-Gabe (Aufnahme im Dezember 2017). **e** Fundoskopie desselben Auges 2 Wochen nach intravitrealer Methotrexat-Gabe (Aufnahme im Januar 2018). (Abbildungen mit freundl. Genehmigung von Prof. Horst Helbig, Regensburg, Deutschland)

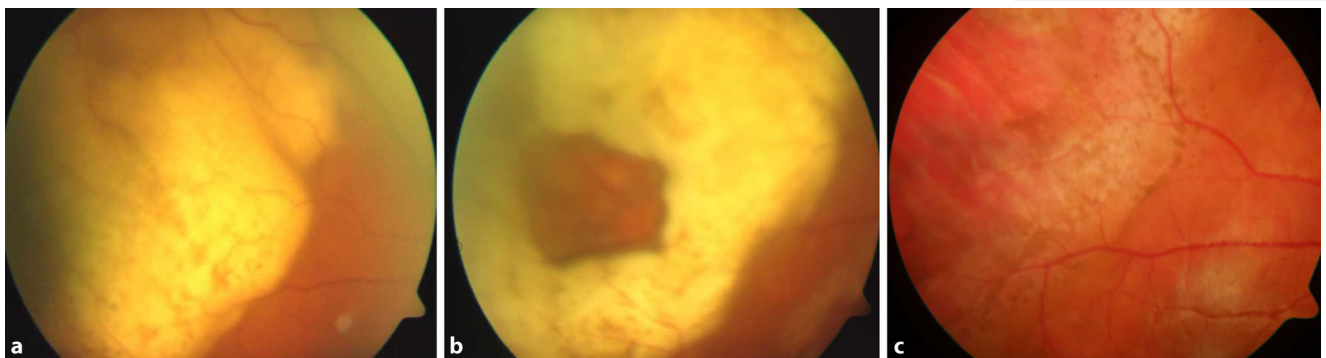


Abb. 3 ▲ **a** Fundoskopie des rechten Auges einer damals 66-jährigen Patientin mit einer großen subretinalen creme/orangefarbenen Raumforderung. **b** Fundoskopiebefund nach Biopsiegewinnung. Anschließend wird der Glaskörperraum mit Gas gefüllt. **c** Fundoskopie des rechten Auges derselben Patientin nach systemischer Methotrexat-Therapie mit signifikanter Reduktion des Lymphoms. (Abbildungen mit freundl. Genehmigung von Prof. Horst Helbig, Regensburg, Deutschland)

10]. Daher sollte das PVRL bei jedem Patienten mit Uveitis und neurologischen Symptomen differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

Vor den Abschnitten über die Labordiagnostik und die Therapie der PVRL folgt nun ein Überblick zum Verständnis der Biologie dieser Erkrankung. Eine Zusammenfassung der Biologie der PVRL ist in der **Tab. 2** dargestellt, falls die Leser und Leserinnen die Details dieses Abschnittes überspringen wollen.

Das PVRL wird in der WHO-Klassifikation als eigene spezifische Lymphomentität anerkannt

Translokationen des BCL6-Onkogens treten in 17–40 % der PZNSL auf

Biologie der primären vitreoretinalen Lymphome

Etwa 95 % der PVRL werden als DLBCL klassifiziert (■ Tab. 2). Dennoch wird das PVRL (und das assoziierte PZNSL) in der WHO-Klassifikation als eigene spezifische Lymphomentität anerkannt [7]. Zwischen 80 und 90 % der PVRL werden laut Literatur aufgrund ihres Immunprofils und des Mutationsstatus dem sog. aktivierten B-Zell-(ABC-)Subtyp des DLBCL zugeordnet [16].

Die Zellen des PVRL exprimieren neben den Pan-B-Zell-Markern wie CD („cluster of differentiation“) 20, PAX5 („paired box“) und CD79a auch MUM1/IRF4 („multiple myeloma 1“, „interferon regulatory factor“) und überwiegend BCL6 („B-cell leukemia/lymphoma“) und BCL2 bei Negativität von CD10 und den Plasmazellmarkern VS38C und CD138 ([17]; ■ Tab. 2). Dieses Immunprofil deutet darauf hin, dass sie sich von Zellen der späten Keimzentrums-B-Zell-Differenzierung ableiten [17, 18, 19]. Die PVRL exprimieren monotypische Immunglobulinschwerketten (entweder nur Immunglobulin M [IgM] oder IgM und gleichzeitig Immunglobulin D [IgD]) und die leichten Immunglobulinketten [17].

PVRL zeigen in der Regel eine hohe Anzahl an **somatischen Hypermutationen** (SMH) der rearrangierten Immunglobulingene [1, 16]. SMH erhöhen die Bindungsaffinität des B-Zell-Rezeptors, indem sie sich in die Immunglobulinumlagerung der Keimzentrums(-B)-Zellen einreihen. Ähnlich wie die PZNSL zeigen die PVRL häufig ein Immunglobulinrearrangement mit spezifischem Nutzen von IGHV4-34 („Immunoglobulin heavy chain, variable region“) ([17, 20, 21]; ■ Tab. 2).

Da die Tumorzellen des PVRL sowohl vereinzelt vorkommen als auch fragil sind, war eine genetische Studie dieser Zellen bislang schwierig, und die entsprechenden Daten wurden von Untersuchern des PZNSL auf das PVRL übertragen. Frühere Studien der PVRL haben in der **Polymerasekettenreaktion** (PCR) eine hohe Frequenz von *IGH-BCL2*-Rearrangements nachgewiesen mit der t(14; 18)-Translokation. Diese Veränderung wird bei 85–90 % der folliculären Lymphome und bei etwa 30 % der DLBCL vom Keimzentrums(-„germinal centre B cell“, GCB)-Typ ebenfalls nachgewiesen [22, 23]. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen, dass sich die meisten PVRL vom ABC-Typ ableiten, typischerweise keine BCL2-Rearrangements aufweisen und BCL2-Translokationen selten bei PZNSL beschrieben werden [24]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass eine Subgruppe der PVRL weniger aggressiv verläuft, was bei einigen klinischen Fällen tatsächlich beschrieben wird.

Translokationen des BCL6-Onkogens treten in 17–40 % der PZNSL auf. Dies könnte teilweise für den Arrest der terminalen B-Zell-Differenzierung bei den PZNSL und den PVRL verantwortlich sein [24, 25]. Der Nachweis von BCL6-Translokationen wurde bei dem PVRL bislang noch nicht untersucht.

Bei der hochauflösenden einzelnen Nukleotidpolymorphismus(SNP)-Untersuchung zur Identifikation von Variationen eines einzelnen Basenpaares in einem DNA („deoxyribonucleic acid“)-Strang wurden bei den PVRL und ebenso gehäuft bei den PZNSL Veränderungen mit „Gains“ auf den Chromosomen 1q, 18q und 19q und häufige Verluste auf 6q gefunden.

In kürzlich durchgeführten Studien mit konventionellen Techniken wie Sanger-Sequenzierung oder der Next-Generation-Sequenzierung (NGS) wurde eine Vielzahl von Mutationen der PZNSL analysiert. Folgende **Mutationen** wurden mit einer hohen Frequenz detektiert:

- A. Mutationen im *MYD88*-Gen das für den myeloischen Differenzierungsfaktor 88 (MYD88), ein Mitglied des Toll-like-B-Zell-Rezeptorsignalwegs, kodiert,
- B. Gene des B-Zell-Rezeptorsignalwegs einschließlich *CD79B*; andere Gene die letztendlich zu einer konstitutiven Aktivierung von NF-κB („nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells“) führen.

Weiterhin wurde in Studien der Einfluss von aberranten „somatic hypermutation“ (SHM) auf das Mutationsprofil der PZNSL belegt. Zusätzlich zu bekannten Zielstrukturen wie die Gene *MYC*,

Tab. 1 Differenzialdiagnosen der primären vitreoretinalen Lymphome

Syphilis
Tuberkulose
Pilzendophthalmitis
Vogt-Koyanagi-Harada-Erkrankung (VKH)
Sympathische Ophthalmie
Sarkoidose
Tapetoretinale Degenerationen
Behçet-Erkrankung
Toxoplasmose

Tab. 2 Biologie der primären vitreoretinalen Lymphome (PVRL)

WHO-Klassifikation	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL; >95 %)
	Meist „ABC“-Subtyp (80–90 %)
Immunphänotyp	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , PAX5 ⁺ BCL6 ^{+/–} , MUM1 ⁺ , BCL2 ⁺ , CD10 [–] Oft monotypisch für IgM ⁺ Hohe Ki-67/MIB1-Proliferationsrate
Zytokine	Hohe IL-10:IL-6-Ratio
Zytogenetik	Translokation (14:18) in etwa 10 % der PVRL Translokationen des BCL6-Onkogens (~17–40 %) der Fälle „Gains“ auf den Chromosomen 1q, 18q und 19q Häufige „Verluste“ auf 6q
Molekulare Befunde	Klonales B-Zell-Rearrangement mit hoher somatischer Mutationslast; spezifischer Nutzen von IGHV4-34 MYD88- (60–80 %) und CD79b-Mutationen Konstitutive Aktivierung von NF-κB
Epigenetische Alterationen	Hochregulierung (miR-92, miR-19b und mi-R21) und Herunterregulierung (miR155) von spezifischen miRNA-Konzentrationen in Glaskörperaspiraten bei PVRL

ABC activated B-cell, *BCL* B-cell leukemia/lymphoma, *PAX* paired box, *MUM* multiple myeloma 1, *Ki-67* This used to mean Kiel 67 but it is no longer used: all articles refer to it as either Ki-67 or Mki67, *MIB* There is no 'meaning' to this abbreviation. MIB-1 is a well-known monoclonal antibody used to determine cell proliferation status, *IGHV* Immunoglobulin heavy chain, variable region, *NFKB* Nuclear Factor- Kappa B, *miR* microRNA

PAX5 und *PIM1* scheinen aberrante SMH zusätzliche Gene des PZNSL zu beeinflussen, von denen einige bei der Entwicklung der PZNSL mit beteiligt sind.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Mutationen, die *MYD88* betreffen (am häufigsten die kanonische L265P-Punktmutation) und *CD79B*, spezifisch gehäuft bei DLBCL in immunprivilegierten Lokalisationen, wie z. B. dem Hoden und dem ZNS, vorkommen. So wurden z. B. *MYD88*-Mutationen bei 35–79 % der PZNSL [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33] gefunden und erst kürzlich bei etwa 70 % der PVRL mit oder ohne gleichzeitige ZNS-Infiltration identifiziert [34].

Bislang existieren lediglich wenige Studien, die epigenetische Alterationen und Mikro-Ribonukleinsäure(miRNA)-Expressionsprofile bei PVRL untersuchen. Mithilfe des Real-time-PCR-basierten miRNA-Panels verglichen Tuo et al. miRNA-Expressionsprofile in Glaskörperaspiraten von PVRL mit denen einer Uveitis. In den Aspiraten der PVRL konnte eine konsequente Herunterregulierung von miR155 nachgewiesen werden. Die Autoren postulieren miR155 als potenziellen neuen Biomarker bei den PVRL [35].

Kakkassery et al. [36] untersuchten die spezifischen miRNA-Konzentrationen in Glaskörperaspiraten, um zwischen einer Infiltration mit PVRL und einer Entzündung zu differenzieren, basierend auf vorangegangenen Studien von Liquor bei PZNSL-Patienten. Baraniskin et al. [37, 38] zeigten, dass im Liquor von PZNSL-Patienten miR-92, miR-19b und mi-R21 hochreguliert war im Gegensatz zu den Befunden im Liquor bei anderen neoplastischen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen. Kakkassery et al. [36] untersuchten dieselben 3 miRNAs. So konnte belegt werden, dass dieses Panel eine ernsthafte und reproduzierbare Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik eines PVRL aufweist. Diese Ergebnisse sind vielversprechend, da die nichtzelluläre Komponente des Glaskörperaspirates zur Untersuchung herangezogen wird und die oft sehr fragile zelluläre Komponente für die morphologische und durchflusszytometrische Diagnostik weiterhin zur Verfügung steht. Dennoch bedarf es einer weiteren Validierung dieser Studien, um den Wert dieses miRNA-Panels für die PVRL-Diagnostik weiter zu bestätigen.

Diagnostik des primären vitreoretinalen Lymphoms

In der Regel wird zur Diagnose eines PVRL eine Vitrektomie durchgeführt. Gleichzeitig oder auch im Anschluss an eine nichtdiagnostische Vitrektomie kann ein subretinales Aspirat oder eine chorioretinale Biopsie erfolgen [39]. Eine detaillierte Beschreibung der chirurgischen Inter-

Mutationen, die *MYD88* betreffen und *CD79B*, kommen spezifisch gehäuft bei DLBCL in immunprivilegierten Lokalisationen vor

miR155 könnte ein potenzieller neuer Biomarker bei PVRL sein

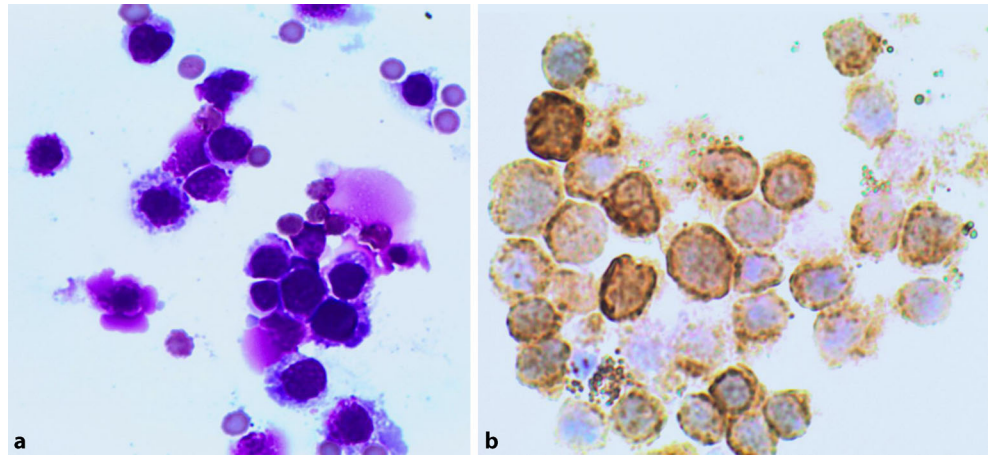


Abb. 4 ▲ **a** May-Grünwald-Giemsa(MGG)-Färbung Zytospin, Vitrektomiepräparat: mittelgroße bis große Zellen mit variabel basophilem Zytoplasma und dichtem Chromatin (Vergr.60:1). **b** Immunhistologisch eindeutige Expression des B-Zell-Antigens CD20 („cluster of differentiation“)20 (APAAP[„alkaline phosphatase-anti-alkaline phosphatase“-]Färbung, Vergr. 60:1)

ventionen ist in der ophthalmologischen Literatur [5, 40] zu finden. Das aspirierte Material kann für die zytologische Untersuchung, die Immunhistologie und die Durchflusszytometrie ebenso wie für molekulare Untersuchungen und die Bestimmung von Zytokinlevels verwendet werden.

Schwierigkeiten in der Diagnostik bereitet das **limitierte Probenmaterial**, das für die verschiedenen Techniken und die Pathologie zur Verfügung steht. Wichtig ist zum einen eine gute Kommunikation zwischen den Klinikern und den Laboren, und selbstverständlich sollten die Proben in Instituten untersucht werden, die bereits eine Expertise in diesem Feld besitzen. Zytologisches Material sollte entweder innerhalb 1 h nach Aspiration weiterverarbeitet werden, oder alternativ in einem Kulturmedium oder einem milden Fixativ, wie beispielsweise der sog. HOPE („Hepes glutamic acid buffer-mediated organic solving protection effect“-)Lösung, zugefügt werden, um eine Erhaltung der zytologischen Details und auch der Immunreaktion und der Nukleinsäuren zu gewährleisten [41]. Eine alternative Fixierlösung ist Methanol-basiert, was zellschonender als Formalin ist [39].

Zytologische Präparate werden in der Regel als Zytospins verarbeitet und in der May-Grünwald-Giemsa(MGG)-Färbung (■ **Abb. 4**) beurteilt. In der Regel werden gleichzeitig 2 bis 3 ungefärbte Zytospinpräparate für die **immunzytologische Untersuchung** angefertigt. Für zellreiche Präparate kann alternativ die sog. Paraffinblockeinbettung oder auch die Anfertigung eines Agarblocks vom Zytospinmaterial erfolgen [42].

In der MGG-Färbung sind mittelgroße atypische lymphoide Zellen mit einer erhöhten nukleären/zytoplasmatischen Ratio, basophilem Zytoplasma und irregulären Kernen mit einem oder mehreren Nukleolen im Falle eines PVRL nachweisbar (■ **Abb. 4**). Im Hintergrund können jedoch zahlreiche reaktive Lymphozyten und Makrophagen einschließlich zahlreichen lytischen Zellen beobachtet werden, die die Interpretation (auch immunphänotypisch) erschweren. Bei vorausgegangener Steroidtherapie kann durch Membranruptur die Morphologie der zytologischen Details verschleiert werden.

Zusätzlich können atypische Monozyten, die bei reaktiven Erkrankungen, wie z. B. einer akuten Virusinfektion, auftreten, die Diagnose erschweren. Daher sollte bei der primären Diagnostik zusätzlich zu einer T-Zell-Färbung (beispielsweise CD2 oder CD3), einer B-Zell-Färbung (CD79a, CD20 oder PAX 5) auch eine CD68-Färbung durchgeführt werden (■ **Abb. 4**). Die **PAX5-Färbung** ist eine Kernfärbung. Dies ist von Vorteil, da auch neoplastische B-Zellen mit rupturierter Zytoplasmamembran, die in der CD20-Färbung nicht zur Darstellung kommen, aufgrund der nukleären Expression von PAX5 als B-Zellen identifiziert werden können. Die Ki-67-Proliferationsrate der Lymphomzellen ist sehr hoch.

Die Sensitivitätsrate und Spezifitätsrate der zytologischen Diagnostik der PVRL ist laut Veröffentlichungen stark variabel. Bei 45–60 % der PVRL-Fälle kann die Diagnose jedoch allein zytologisch gestellt werden, und falsch positive Diagnosen sind laut Literatur selten [43, 44, 45].

Zytologische Präparate werden in der Regel als Zytospins verarbeitet und in der MGG-Färbung beurteilt

Bei 45–60 % der PVRL-Fälle kann die Diagnose allein zytologisch gestellt werden

Zur dieser Erfolgsrate tragen maßgeblich die langjährige Erfahrung von beteiligten medizinisch-technischen Assistenten (MTAs) und zytologisch erfahrene Pathologen mit dem Spezialgebiet der okulären Pathologie bei.

Eine Alternative zur Immunhistologie und Immunzytologie ist die **Multi-Color-Durchflusssy-tometrie**, die erfolgreich zur Diagnostik/Phänotypisierung von Glaskörperaspiraten angewandt wird. Die Sensitivität dieser Untersuchung beträgt 82 % und die Spezifität 100 % [46]. Mit dieser Methode kann eine monotypische Expression einer Immunglobulinleichtkette nachgewiesen werden. Zusätzlich ist es möglich, mit dieser Untersuchung die T-Zell-Ratio durch multiples „Gating“ klar zu definieren. Dennoch ist die diagnostische Auswertung durch die schlechte zelluläre Erhaltung und die beigemengten zahlreichen reaktiven T-Zellen limitiert. Dies kann zu Fehldiagnosen (z. B. falsch negative Ergebnisse) führen [47].

Die molekularpathologische Untersuchung der Glaskörperaspirate hat sich erfolgreich in das diagnostische Repertoire zur Bestätigung der morphologischen und immunzytologischen Diagnose des Lymphoms eingefügt. Die Identifizierung von klonalen Immunglobulinengenrearrangements mit Konsensusprimern ist ein Hauptkriterium in der PVRL-Diagnostik [48].

Die Sensitivität der **Klonalitätsanalyse** variiert in Studien zwischen 65 und 95 %. Sie hängt ab von der Wahl der Primersets, der Qualität des Aspirates und der Erfahrung des betreffenden Labors [39, 44, 49, 50, 51, 52]. Falsch negative Ergebnisse können bei der Diagnostik der PVRL aufgrund der großen Anzahl der somatischen Mutationen in den neoplastischen PVRL-B-Zellen vorkommen. Dies liegt an der verhinderten Primerbindung in der variablen Region des Immunglobulins. Andererseits können auch falsch positive Ergebnisse auftreten. Dies wird besonders bei zellarmen Präparaten im Rahmen der Amplifikation einer kleinen Population von oligoklonalen B-Lymphozyten beobachtet [33, 34].

Um eine Fehldiagnose aufgrund von minoren klonalen Expansionen zu vermeiden, sollten alle Tests im doppelten Ansatz durchgeführt werden, um den Nachweis eines dominanten Klons zu bestätigen.

Die molekularen Ergebnisse sollten vorsichtig und ausschließlich im Kontext der klinischen und morphologischen Ergebnisse interpretiert werden. Die Bestimmung der Klonalität ist speziell in Fällen mit vermuteter intraokulärer Dissemination oder bei Rezidiv eines PZNSL oder eines systemischen Lymphoms wertvoll, da ein Vergleich mit der jeweils klonalen Population eine weitere Diagnosebestätigung darstellt.

Um die molekulare Diagnostik der PVRL zu verbessern, wurde von Bonzheim et al. das gehäufte Auftreten der *MYD88*-Mutation bei PZNSL mit Nachweis der kanonischen L265P-Mutation in 70 % der Fälle untersucht. Einige diagnostische Zentren versuchen nun bei Verdacht auf PVRL in erster Linie die *MYD88*-Mutation als Alternative zur IgH („immunoglobulin heavy chain“)-PCR nachzuweisen. Insbesondere bei einem niedrigen Gehalt an DNA bietet sich die ***MYD88*-Mutationsanalyse** an. Das Ergebnis der *MYD88*-Mutationsanalyse sollte jedoch vorsichtig interpretiert werden, da nicht alle PVRL diese Mutationen aufweisen und bei negativem Ausfall ein Lymphom nicht notwendigerweise ausgeschlossen werden kann, wenn die weiteren diagnostischen Maßnahmen den Verdacht auf ein Lymphom erhärten.

Von Cani et al. wurde eine Studie veröffentlicht, in der mittels **Next-Generation-Sequenzierung** (NGS) bei 3 PVRL-Präparaten *MYD88*-gain-of-function-Mutationen und gleichzeitig ein Verlust von *CDKN2A* nachgewiesen werden konnte [53]. Zusätzlich wurde ein fokaler Verlust von *AKT1* in einem Fall gefunden, und ein „low level gain“ von Chromosom 19 wurde in einem anderen Fall beobachtet (die Zielgene beinhalten *STK1*, *MLL4/KMT2D* und *ARHGAP43*). Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein NGS-zielgerichtetes Panel für die PVRL erarbeitet werden könnte, um ein zusätzliches Werkzeug bei den morphologischen und immunphänotypischen Studien zu haben.

Dies ist besonders in Fällen mit wenig Material hilfreich [54].

Einige Zentren setzen sich für die Bestimmung der **Zytokinlevel** innerhalb der okulären Flüssigkeiten ein, um eine weitere diagnostische Hilfestellung zur Zytologie mit Nachweis oder Ausschluss der PVRL zu erhalten [2, 51, 55, 56, 57, 58, 59, 60]. Dies betrifft das Kammerwasser und die Glaskörperflüssigkeit. Der Gehalt an Interleukin(IL)-10 und IL-6 wird gemessen und anschließend das Verhältnis errechnet. Ein hoher Anteil an IL-10 in reinen Glaskörper- und Kammerwasserproben oder ein Verhältnis von IL-10:IL-6 >1 in verdünnten und nicht verdünnten Proben wird als Hinweis auf ein PVRL interpretiert. Die Techniken, mit denen IL-

Die molekularpathologische Untersuchung der Glaskörperaspirate hat sich erfolgreich in das diagnostische Repertoire eingefügt

Um eine Fehldiagnose zu vermeiden, sollten alle Tests im doppelten Ansatz durchgeführt werden

Interleukinwerte und -verhältnis wurden auch während der Therapie als Krankheitsverlaufsmarker eingesetzt

Jeder Patient sollte vor der Behandlung in einem multidisziplinären Team detailliert besprochen werden

10 und IL-6 gemessen werden, sind: „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) und der „multiplex-based cytometric bead array“. Der exakte Wert für die IL-10-Konzentration oder die IL-10:IL-6-Ratio variiert zwischen den verschiedenen Laboratorien hauptsächlich wegen der Unterschiede der angewendeten Methoden und der unterschiedlichen Konditionen in der Probengewinnung, der Techniken und der Gerätschaften, die zur Bestimmung benutzt werden, einschließlich der (bekannten oder nicht bekannten) Verdünnung der Glaskörperproben und der eigenen Laborerfahrung. Interleukinwerte und -verhältnis wurden auch während der Therapie als Krankheitsverlaufsmarker eingesetzt [57, 59, 60].

Größere Studien belegen eine 80- bis 90%ige Sensitivität der IL-10-Messungen und/oder des IL-10:IL-6-Verhältnisses bei den PVRL. Es gibt leider falsch negative IL-10/IL-6-Bestimmungen in 10–20 % der Fälle, sodass bei einzelnen Patienten auch eine Verzögerung der korrekten Diagnose eintritt. Deshalb sind bei weiterhin existierendem klinischem Verdacht weitere Maßnahmen (Gewebeentnahme/Biopsie) notwendig.

Therapie der primären vitreoretinalen Lymphome

Die Behandlung der PVRL-Patienten hängt sehr davon ab, wie weit die Erkrankung bei Erstdiagnose fortgeschritten ist (unilateral, bilateral, mit oder ohne ZNS-Beteiligung). Der Allgemeinzustand des Patienten (Immunsuppression, Immunkompetenz, die Anzahl und Art der weiteren Erkrankungen) ist ebenfalls wichtig. Jeder Patient sollte vor der Behandlung in einem multidisziplinären Team detailliert besprochen werden [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. Häufig werden die Patienten nach lokalem oder nationalem Protokoll therapiert, da es bislang keinen internationalen Konsensus hinsichtlich der Therapieempfehlungen gibt.

Da sich die PZNSL und die PVRL biologisch ähnlich verhalten und häufig simultan auftreten, ist die Therapie der beiden Erkrankungen vergleichbar und miteinander verwoben. Im Rahmen dieses Beitrags ist es nicht möglich, einen vollständigen systematischen Überblick der Therapien der PVRL (und der PZNSL) zu erstellen. Daher wird auf die weitere Literatur verwiesen [9, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68].

Zusammenfassend beinhaltet die Therapie der unilateralen PVRL: intraokuläre Injektion von Methotrexat (MTX; 400 µg in 0,1 „cubic centimetres“ [cc]) und/oder Rituximab (1 mg intravitreales Rituximab in 0,1 cc) und/oder Hochdosis-systemisches Methotrexat (HD-MTX) sowie lokalisierte perkutane Strahlentherapie (30–36 Gy). Früher wurden höhere Bestrahlungsdosen (wie z. B. 56 Gy) verwendet. Dies führte jedoch zu Strahlenretinopathien und zur Atrophie des N. opticus. Daher werden nun niedrigere Dosen verwendet, und die höhere Dosierung wird für das Rezidiv als Salvage-Therapie angewendet.

Bei Patienten mit bilateralem PVRL und hohem Risiko eines ZNS-Befalls (oder deren ZNS bereits infiltriert ist) stehen folgen Therapiemöglichkeiten zur Wahl: intraokuläre Injektion von MTX und/oder Rituximab für den Erhalt der Sehfähigkeit, kombiniert mit HD-MTX (8 g/m² initial alle 2 Wochen) oder bilaterale perkutane Strahlentherapie.

Die sog. komplette Gehirnradiotherapie (engl. „whole brain radiotherapy“ [WBRT]) wird in Kombination mit HD-MTX vorwiegend bei jüngeren Patienten durchgeführt. Bei Gabe von HD-MTX in Kombination mit WBRT können eine verzögerte Neurotoxizität und insbesondere eine Demenz als wichtige Komplikation auftreten. Studien haben gezeigt, dass die WBRT erst bei Lymphomrezidiv durchgeführt werden sollte und dies keine Auswirkung auf das Überleben hat.

Alternativen zur HD-MTX-Therapie sind die dosisreduzierte WBRT und eine konsolidierende Hochdosistherapie (HD-Ara-C): Bislang scheint dies ein vielversprechender Therapieansatz zu sein.

Sowohl die Hochdosistherapie in Kombination mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) als auch die Chemotherapie allein haben sich als wichtige Konsolidierungstherapie für ein ausgewähltes Patientengut herauskristallisiert.

Andere mögliche Therapien sind:

- Pomalidomid – dies ist ein immunmodulatorisches Medikament, ähnlich wie Thalidomid. Es wird per os verabreicht und ist auch im ZNS therapeutisch wirksam.
- Ibrutinib – ein orales zielgerichtetes Agens, das die Bruton-Tyrosinkinase inhibiert und ebenfalls gut die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Ibrutinib inhibiert auch das „haemopoietic cell kinase“ (HCK)-Tyrosinkinaseprotein.

Beide Pathways werden interessanterweise durch die MYD88-L265P-Mutation (die bei etwa 70 % der PVRL vorkommt) hochreguliert. Ibrutinib wurde bereits bei anderen Leukämien und Lymphomen mit MYD88-L265P-Mutation therapeutisch verwendet, wie z. B. bei der chronischen lymphatischen Leukämie und dem Morbus Waldenström. Kürzlich wurde gezeigt, dass Ibrutinib bei den systemischen DLBCL vom ABC-Typ – ähnlich wie bei den PVRL – eine 80 %-Ansprechrate aufweist.

Infolgedessen werden nun Studien mit Gabe von Ibrutinib bei Rezidiv oder refraktären PVRL durchgeführt (Jose Pulido, Mayo Clinic, USA, persönliche Mitteilung).

Die Prognose der PVRL mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 25 % bleibt trotz Fortschritten in der Therapie schlecht. In einer älteren Studie von 16 Zentren in 7 Ländern, die im Zeitraum von 1977 bis 2005 durchgeführt wurde, berichten Grimm et al. über ein medianes progressionsfreies Überleben und ein Gesamtüberleben von 18 bis 31 Monaten. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 67,9 % (150 von 221 Patienten; [63]).

Es bleibt die Hoffnung, dass die oben erwähnten zielgerichteten neuen Therapien die Prognose der PVRL verbessern. Nur durch die laufenden und zukünftigen klinischen Studien wird eine erfolgreichere Therapie für diese seltene Erkrankung entwickelt werden.

Schlussfolgerung

Obwohl das PVRL immer noch eine schwierig zu diagnostizierende und zu behandelnde Erkrankung ist, wurde in letzter Zeit hinsichtlich der diagnostischen Verfahren und der molekularen Techniken ein deutlicher Fortschritt zur Erkennung dieser hochaggressiven Erkrankung erzielt. Mit dem Auftreten einer neuen zielgerichteten Therapie für die PVRL und die PZNSL verbindet sich die Hoffnung, dass sich bei rechtzeitiger Diagnose des PVRL die Prognose verbessert. Zum besseren Verständnis der Pathogenese und der Biologie dieser Erkrankung sind Multicenterstudien essenziell, um die entsprechenden epidemiologischen und geografischen Daten weltweit zusammenzutragen und zu analysieren.

Da die PVRL-Tiermodelle nicht in der Lage sind, die Erkrankung beim Menschen entsprechend zu simulieren, sollte als Ziel eine Koordination von Tumorbanken der PVRL (und der PZNSL) erfolgen. Dies würde zusätzlich zu einer verbesserten Diagnostik und zur Identifikation von neuen zielgerichteten Therapien führen.

Fazit für die Praxis

- Das PVRL ist das häufigste intraokuläre Lymphom. Es infiltriert häufig das ZNS und hat daher eine schlechte Prognose.
- Die Therapie der PVRL ist innerhalb der verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich und hängt vom Nachweis oder auch dem Ausschluss einer begleitenden ZNS-Infiltration ab.
- Mit dem Auftreten einer neuen zielgerichteten Therapie für die PVRL und die PZNSL verbindet sich die Hoffnung, dass sich bei rechtzeitiger Diagnose des PVRL die Prognose verbessert.
- Zum besseren Verständnis der Pathogenese und der Biologie dieser Erkrankung sind Multicenterstudien essenziell.
- Eine Koordination von Tumorbanken der PVRL (und der PZNSL) könnte zusätzlich zu einer verbesserten Diagnostik und zur Identifikation von neuen zielgerichteten Therapien führen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. E. Coupland

Liverpool Ocular Oncology Research Group, Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool
West Derby Street, L7 8TX Liverpool, Großbritannien
s.e.coupland@liverpool.ac.uk

Die Prognose der PVRL mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 25 % bleibt trotz Fortschritten in der Therapie schlecht

Zum besseren Verständnis der Pathogenese und der Biologie dieser Erkrankung sind Multicenterstudien essenziell

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Jaehne und S.E. Coupland geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Coupland SE, Damato B (2008) Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol* 36(6):564–578
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE et al (2011) Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist* 16(11):1589–1599
- Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD (2014) Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology* 121(1):334–341
- Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, Cockerham GC, Hummel M, Stein H (2002) Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol* 197(3):333–340
- Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ et al (2014) Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol* 59(5):503–516
- Aziz HA, Peereboom DM, Singh AD (2015) Primary central nervous system lymphoma. *Int Ophthalmol Clin* 55(1):111–121
- Kluin PM, Deckert M, Ferry JA (2008) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, al (Hrsg) WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, S240–241
- Coupland SE, Anastassiou G, Bornfeld N, Hummel M, Stein H (2005) Primary intraocular lymphoma of T-cell type: report of a case and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243(3):189–197
- Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE (2016) How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol* 173(5):680–692
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K et al (2007) Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 18(11):1851–1855
- Behbehani RS, Vacarezza N, Sergott RC, Bilyk JR, Hochberg F, Savino PJ (2005) Isolated optic nerve lymphoma diagnosed by optic nerve biopsy. *Am J Ophthalmol* 139(6):1128–1130
- Fardeau C, Lee CP, Merle-Beral H et al (2009) Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in Non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 147(5):886–894e881
- AlQahtani A, Touitou V, Cas-soux N et al (2014) More than a masquerade syndrome: atypical presentations of vitreoretinal lymphomas. *Ocul Immunol Inflamm* 22(3):189–196
- Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS et al (1984) Multifocal pigment epithelial detachments by reticular cell sarcoma. A characteristic fundus-copic picture. *Retina (Philadelphia, Pa)* 4(3):135–143
- Gass JD, Weleber RG, Johnson DR (1987) Non-Hodgkin's lymphoma causing fundus picture simulating fundus flavimaculatus. *Retina (Philadelphia, Pa)* 7(4):209–214
- Coupland SE, Hummel M, Stein H, Willerding G, Jahnke K, Stoltenburg-Diederich G (2005) Demonstration of identical clonal derivation in a case of "oculocere-bral" lymphoma. *Br J Ophthalmol* 89(2):238–239
- Coupland SE, Loddenkemper C, Smith JR et al (2005) Expression of immunoglobulin transcription factors in primary intraocular lymphoma and primary central nervous system lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(11):3957–3964
- Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P et al (2006) A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 107(1):190–196
- Julien S, Radosavljevic M, Labouret N et al (1999) AIDS primary central nervous system lymphoma: molecular analysis of the expressed VH genes and possible implications for lymphomagenesis. *J Immunol* 162(3):1551–1558
- Malumbres R, Davis J, Ruiz P, Lossos IS (2007) Somatic mutated immunoglobulin IGHV genes without intraclonal heterogeneity indicate a postgerminal centre origin of primary intraocular diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 138(6):749–755
- Montesinos-Rongen M, Kuppers R, Schluter D et al (1999) Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 155(6):2077–2086
- Chan CC (2003) Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 101:275–292
- Wallace DJ, Shen D, Reed GF et al (2006) Detection of the bcl-2t(14;18) translocation and proto-oncogene expression in primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(7):2750–2756
- Montesinos-Rongen M, Zuhlke-Jenisch R, Gesk S et al (2002) Interphase cytogenetic analysis of lymphoma-associated chromosomal breakpoints in primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61(10):926–933
- Cady FM, O'Neill BP, Law ME et al (2008) Del(6)(q22) and BCL6 rearrangements in primary CNS lymphoma are indicators of an aggressive clinical course. *J Clin Oncol* 26(29):4814–4819
- Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A, Boisselier B et al (2012) Recurrent mutations of MYD88 and TBL1XR1 in primary central nervous system lymphomas. *Clin Cancer Res* 18(19):5203–5211
- Kraan FM, Horlings HM, van Keimpe M et al (2013) High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J* 3:e139
- Braggio E, Van Wier S, Ojha J et al (2015) Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas. *Clin Cancer Res* 21(17):3986–3994
- Bruno A, Boisselier B, Labreche K et al (2014) Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* 5(13):5065–5075
- Nakamura T, Tateishi K, Niwa T et al (2016) Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42(3):279–290
- Vater I, Montesinos-Rongen M, Schlesner M et al (2015) The mutational pattern of primary lymphoma of the central nervous system determined by whole-exome sequencing. *Leukemia* 29(3):677–685
- Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, Wiestler OD, Siebert R, Deckert M (2011) Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 122(6):791–792
- Sugita S, Takase H, Sugamoto Y, Arai A, Miura O, Mochizuki M (2009) Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction analysis and cytokine profiling of the vitreous fluid. *Jpn J Ophthalmol* 53(3):209–214
- Bonzheim I, Giese S, Deuter C et al (2015) High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood* 126(1):76–79
- Tuo J, Shen D, Yang HH, Chan CC (2014) Distinct microRNA-155 expression in the vitreous of patients with primary vitreoretinal lymphoma and uveitis. *Am J Ophthalmol* 157(3):728–734
- Kakkassery V, Schroers R, Coupland SE et al (2017) Vitreous microRNA levels as diagnostic biomarkers for vitreo-retinal lymphoma. *Blood* 129(23):3130–3133
- Baraniskina A, Kuhnenn J, Schlegel U et al (2011) Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 117(11):3140–3146
- Baraniskina A, Kuhnenn J, Schlegel U, Schmieg W, Hahn S, Schroers R (2012) MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 109(2):239–244

39. Coupland SE (2011) Analysis of intraocular biopsies. *Dev Ophthalmol* 49:96–116
40. Coupland SE, Heimann H, Behrakis NE (2004) Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242(11):901–913
41. Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M, Stein H, Heimann H (2005) Assessment of HOPE fixation in vitrectomy specimens in patients with chronic bilateral uveitis (masquerade syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243(9):847–852
42. Kase S, Namba K, Iwata D et al (2016) Diagnostic efficacy of cell block method for vitreoretinal lymphoma. *Diagn Pathol* 11:29
43. Davis JL, Viciano AL, Ruiz P (1997) Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol* 124(3):362–372
44. Kimura K, Usui Y, Goto H, Japanese Intraocular Lymphoma Study G (2012) Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 56(4):383–389
45. Wittenberg LA, Maberley DA, Ma PE, Wade NK, Gill H, White VA (2008) Contribution of vitreous cytology to final clinical diagnosis fifteen-year review of vitreous cytology specimens from one institution. *Ophthalmology* 115(11):1944–1950
46. Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE et al (2013) Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 120(5):991–996
47. Davis JL, Ruiz P Jr., Shah M, Mandelcorn ED (2012) Evaluation of the reactive T-cell infiltrate in uveitis and intraocular lymphoma with flow cytometry of vitreous fluid (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 110:117–129
48. Langerak AW, Groenen PJ, Brugge-mann M et al (2012) EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 26(10):2159–2171
49. Coupland SE, Hummel M, Muller HH, Stein H (2005) Molecular analysis of immunoglobulin genes in primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(10):3507–3514
50. Baehring JM, Androudi S, Longtine JJ et al (2005) Analysis of clonal immunoglobulin heavy chain rearrangements in ocular lymphoma. *Cancer* 104(3):591–597
51. Merle-Beral H, Davi F, Cassoux N et al (2004) Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol* 124(4):469–473
52. Wang Y, Shen D, Wang VM, Sen HN, Chan CC (2011) Molecular biomarkers for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Mol Sci* 12(9):5684–5697
53. Cani AK, Soliman M, Hovelson DH et al (2016) Comprehensive genomic profiling of orbital and ocular adnexal lymphomas identifies frequent alterations in MYD88 and chromatin modifiers: new routes to targeted therapies. *Mod Pathol* 29(7):685–697
54. Aronow ME, Singh AD (2012) The use of imaging in the diagnosis and management of intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol Clin* 52(4):199–208
55. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B et al (2007) IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(7):3253–3259
56. Costopoulos M, Touitou V, Golmard JL et al (2016) ISOLD: a new highly sensitive interleukin score for intraocular lymphoma diagnosis. *Ophthalmology* 123(7):1626–1628
57. Fisson S, Ouakrim H, Touitou V et al (2013) Cytokine profile in human eyes: contribution of a new cytokine combination for differential diagnosis between intraocular lymphoma or uveitis. *PLoS ONE* 8(2):e52385
58. Mehta M, Rasheed RA, Duker J et al (2015) Vitreous evaluation: a diagnostic challenge. *Ophthalmology* 122(3):531–537
59. Raja H, Snyder MR, Johnston PB et al (2013) Effect of intravitreal methotrexate and rituximab on interleukin-10 levels in aqueous humor of treated eyes with vitreoretinal lymphoma. *PLoS ONE* 8(6):e65627
60. Saleh M, Nikolitch K, Bourcier T, Speeg C, Gaucher D (2012) Repeated IL-10 measurement in aqueous humor and OCT imaging are valuable tools to monitor intraocular lymphoma treated with intravitreal injections of methotrexate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(5):761–764
61. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al (2015) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16(7):e322–e332
62. Nguyen DT, Houillier C, Choquet S et al (2016) Primary oculocerebral lymphoma: MTX polychemotherapy alone on Intraocular disease control. *Ophthalmology* 123(9):2047–2050
63. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K et al (2001) Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 19(3):742–749
64. Deckert M, Engert A, Bruck W et al (2011) Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 25(12):1797–1807
65. Ferreri AJ, Zucca E, Armitage J, Cavalli F, Batchelor TT (2013) Ten years of international primary CNS lymphoma collaborative group studies. *J Clin Oncol* 31(27):3444–3445
66. Wilson WH, Young RM, Schmitz R et al (2015) Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 21(8):922–926. <https://doi.org/10.1038/nm.3884>
67. Helbig H, Cerny T, de Smet MD (2003) Intravitreal chemotherapy for intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 110(2):145–149
68. Reichstein D (2016) Primary vitreoretinal lymphoma: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 27(3):177–184
69. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K (2014) Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 9(3):243–253

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welches ist das häufigste intraokuläre Lymphom?

- ☐ Das primäre choroidale Lymphom
- ☐ Sekundäre uveale Lymphome
- ☐ Das primäre vitreoretinale Lymphom
- ☐ Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome der Choroidea
- ☐ Das systemische extranodale Marginalzonenlymphom

? Welches ist der häufigste Subtyp der vitreoretinalen Lymphome?

- ☐ Das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
- ☐ Das periphere T-Zell-Lymphom NOS (noth otherwise specified)
- ☐ Das T-Zell-reiche B-Zell-Lymphom
- ☐ Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom vom ABC-Typ
- ☐ Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom vom GCB-Typ

? Welches klinische Zeichen ist *nicht* typisch für ein vitreoretinales Lymphom?

- ☐ Keratotische Präzipitate und Hypopyon
- ☐ „Floaters“
- ☐ Netzhautpigmentepithelfensterdefekte, die zu einem Leopardenmuster in der Fluoreszenzangiographie führen
- ☐ Subretinale gelblich weiße Infiltrate
- ☐ Schwarz noduläre Pigmentierung der Konjunktiva

? Die vitreoretinalen Lymphome sind häufig assoziiert mit einer Infiltration. Was wird hierbei infiltriert?

- ☐ Die Konjunktiva
- ☐ Das ZNS
- ☐ Der Fornix
- ☐ Die Augenmuskeln
- ☐ Die Tränendrüse

? Welchen Immunphänotyp exprimieren vitreoretinale Lymphome typischerweise?

- ☐ CD20, CD79a und PAX5
- ☐ CD3, CD5 und CD25
- ☐ CD10, V β 38c und CD138
- ☐ Zytokeratin
- ☐ S100 und Melan A

? Welche Laboruntersuchungen können zur Routinediagnose der vitreoretinalen Lymphome neben der Zytologie mit Immunphänotypisierung (Immunzytologie oder Flowzytometrie) zum Einsatz kommen?

- ☐ Klonalitätsanalyse mit PCR, Sequenzierung, um bestimmte Mutationen nachzuweisen (z. B. MYD88), Zytokin-Ratio-Levels (z. B. IL-10 und IL-6)
- ☐ Elektronenmikroskopie
- ☐ Western-Blots
- ☐ Kolorimetrische Assays
- ☐ Northern-Blots

? Welche Zellen sind hochgradig verdächtig auf eine Manifestation eines B-Zell-Lymphoms im Auge?

- ☐ Makrophagen
- ☐ T-Zellen
- ☐ Lytische Zellen
- ☐ Kontaminierte okuläre Oberflächenzellen
- ☐ Vitale CD20-positive B-Blasten

? Welche neue Technik der Molekularpathologie führt zur Diagnose der vitreoretinalen Lymphome?

- ☐ Elektronenmikroskopie
- ☐ Photonenmikroskopie
- ☐ „Next generation sequencing“

- ☐ „Gene expression profiling“
- ☐ Light-Sheet-Mikroskopie

? Was sind mögliche First-line-Therapien der vitreoretinalen Lymphome?

- ☐ Eviszeration
- ☐ Endoresektion
- ☐ Nur lokale intravitreale Injektionen mit Methotrexat bei disseminiertem Befall auch des ZNS
- ☐ High-dose-Radiotherapie des Gehirns bei Erstdiagnose von älteren Patienten
- ☐ Systemische Anti-CD20-Therapie wie Rituximab, systemisch Methotrexat evtl. in Kombination mit Ara-C

? Wie ist die Prognose der vitreoretinalen Lymphome?

- ☐ Schlecht, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von <25%
- ☐ Abhängig von der Lokalisation innerhalb der Uvea
- ☐ Durch Gabe von i. v. Vemurafenib (Anti-BRAF) besser
- ☐ Gut bei disseminiertem Befall
- ☐ Durch Gabe von einer Inhibitor von EGFR („epidermal growth factor receptor“) besser